

Spontanverlauf verschiedener Formen von Glomerulonephritis

Ingrid Katharina Kramer

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Mediz. Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

Spontanverlauf verschiedener Formen von Glomerulonephritis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Ingrid Katharina Kramer

aus

München

1976



Mit Genehmigung des Fachbereichs der Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. H.H. Edel

Mitberichterstatter: Prof.Dr. H. Schwiegk

Dekan: Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. März 1976

Meinen lieben Eltern!

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	
Historischer Rückblick	1
II. Methodik	
1. Patientenkollektiv	5
2. Untersuchungsgang	6
III. Ergebnisse	21
IV. Diskussion	44
V. Zusammenfassung	49
VI. Literatur	50

I. E i n l e i t u n g

Historischer Rückblick

Auf der Tagung der Naturforscher und Ärzte 1905 in Meran stand der "Morbus brightii" als Hauptthema auf der Tagesordnung. Die Unterscheidung zwischen parenchymatöser und interstitieller Nephritis wurde als überholt verworfen. In seinem berühmten Referat riet Friedrich v. Müller die Bezeichnung Nephritis nur für die entzündlichen Prozesse zu reservieren und schlug für die vorwiegend degenerativen Nierenerkrankungen den Namen Nephrose vor. Man unterschied weiterhin akute parenchymatöse (glomäruläre, tubuläre, glomerulotubuläre bzw. diffuse Nephritiden) von chronisch parenchymatösen und chronisch interstitiellen Nephritiden, ließ aber die Genese unberücksichtigt. Man schloß rein empirisch aus der Neigung zu Hydrops auf parenchymatöse, aus dem Vorliegen von Hochdruck und Herzhypertrophie auf interstitielle Veränderungen. Die Einteilung der Nierenerkrankungen war also rein symptomatisch.

Die französische Schule von Vidal und Castaigne nahm die Unterscheidung der Nephritiden nach den jeweiligen Funktionsstörungen vor und unterschieden die Nephrite hydro-pigènes (mit Hyperchlorämie) und urémigènes (mit Azotämie). Pateur-Valérie-Radot, der Schüler Vidals, vertrat noch nach 1920 diese nosologische Einteilung nach renalen Funktionsstörungen.

Zur gleichen Zeit war es Franz Volhards Anliegen, zusammen mit dem Pathologen Theodor Fahr, klinische Beobachtungen und anatomische Befunde in Übereinstimmung zu bringen, wobei es unerläßlich schien, eine pathogenetische Betrachtung der wichtigsten nephrologischen Krankheitsbilder durchzuführen. Als pathogenetisches Hauptkriterium galt schon vor 1914 das Auftreten oder Fehlen von Blutdrucksteigerung. Die Blutdrucksteigerung, so hatte Vol hard beobachtet, war an eine "diffuse Beteiligung der Nierengefäße" gebunden. So unterschied er eine diffuse GN mit Blutdrucksteigerung von einer "reinen" Nephrose ohne Hochdruck, die diffuse GN von der herdförmigen, je nach Vorliegen von Hypertonie, und die

"Nephritis mit nephrotischem Einschlag" von der reinen Nephrose, ebenfalls unterschieden nach dem Auftreten eines Hochdrucks. Ein weiteres Kriterium war für Volhard das Verhalten der Nierenfunktion. Hierbei war die einfache Bestimmung der Konzentrationsfähigkeit ein wichtiges Kriterium. So unterschied er z.B. das chronische Verlaufsstadium ohne Niereninsuffizienz von dem Endstadium mit Niereninsuffizienz. Er konnte ferner zahlreiche klinische Symptome als nicht zur Niereninsuffizienz gehörig erkennen: z.B. die sog. Krampfurämie, die nunmehr als Hirnödem gedeutet wurde, ferner die Wassersucht und die "Retinitis albuminurica". Aus dem Werk von Volhard und Fahr: Die Brightsche Nierenkrankheit, Klinik, Pathologie und Atlas (1914) ist folgendes Schema charakteristisch für die Volhardsche Auffassung und Systematik der Nierenerkrankungen:

"Pathogenetisches System der Brightschen Nierenkrankheiten" von F. Volhard 1914 (aus F. Volhard und Th. Fahr: Die Brightsche Nierenkrankheit, Berlin, J.Springer, 1914)

A. Degenerative Erkrankungen: Nephrosen, genuiner und bekannter Ätiologie, mit und ohne amyloide Entartung der Gefäße.

I. Akuter Verlauf

II. Chronischer Verlauf

III. Endstadium: Nephrotische Schrumpfnieren ohne Blutdrucksteigerung

Unterart: Nekrotisierende Nephrosen

B. Entzündliche Erkrankungen: Nephritiden

1. Diffuse Glomerulonephritiden mit obligatorischer Blutdrucksteigerung. Verlauf in drei Stadien

I. Das akute Stadium

Alle 3 Stadien können verlaufen:

II. Das chronische Stadium ohne Niereninsuffizienz

a) ohne nephrotischen Einschlag

III. Das Endstadium mit Niereninsuffizienz

b) mit nephrotischen Einschlag, d.h. mit starker und diffuser Degeneration des Epithels (Mischform)

2. Herdförmige Nephritiden ohne Blutdrucksteigerung

a) Die herdförmige Glomerulonephritis

I. Akutes Stadium

II. Chronisches Stadium

b) Die (septisch-) interstitielle Herdnephritis

c) Die embolische Herdnephritis

C. Arteriosklerotische Erkrankungen: Sklerosen

- I. Die blande, gutartige Hypertonie
= reine Sklerose der Nierengefäße
- II. Die Kombinationsform: Maligne, genuine Schrumpfniere
= Sklerose plus Nephritis

Wie schon durch Bright (1914) selbst wurde eine Dreiteilung der Nierenerkrankungen durchgeführt, in degenerative Erkrankungen (die Nephrosen), entzündliche Erkrankungen (die Nephritiden) und in arteriosklerotische Erkrankungen (die Nephrosklerosen).

Welche Gültigkeit hat dieses pathogenetisch begründete Einteilungssystem Volhards für die Klassifizierung der glomerulären Nephropathien heute?

Die Auffassung der Nephrose und des "nephrotischen Einschlages" als Folge "diffuser Degeneration des Epithels" mußte neueren Erkenntnissen der Pathophysiologie weichen. Seit den Arbeiten von Govaerts und seiner Schule, von Gerad und Cordier und von Randerath wissen wir, daß das nephrotische Syndrom durch abnorme Durchlässigkeit der Glomeruluskapillaren für Eiweiß hervorgerufen wird. Vollhard hat das Später auch anerkannt und z.B. in seiner Aschoff-Vorlesung 1939 davon gesprochen, daß die große Albuminurie zustandekommt, "weil das Eiweiß vorwiegend oder nur durch die Glomeruli austritt" und daß "die tropfige Eiweißeinlagerung in den Tubulusepithelien durch Rückresorption in diese gelangt. Um so verständlicher ist uns heute, daß die diffuse GN zwei Formen, zwei "Spielarten" (Volhard) hat, je nachdem, ob die Glomerulitis zu einer geringen oder zu einer großen Proteinurie führt.

Die Abgrenzung der Nephritisformen "mit nephrotischen Einschlag", von der genuine Nephrose mit ihrem viel günstigerem Verlauf, ist weitgehend geblieben.

Auch heute unterscheiden wir die reine Nephrose als Nephritis (Minimalglomerulitis) "minimal changes" (ohne Hämaturie und Hypertonie) von der akuten und chronischen proliferativen und den perimembranösen GH-Formen, die häufig mit Blutdrucksteigerung und fortschreitender Beeinträchtigung der Nierenfunktion einhergehen und eine ungünstigere Prognose haben.

28 Jahre später - 1942 - wurde die Volhardsche Zweiteilung der GN ohne und mit "nephrotischen Einschlag" von Ellis sozusagen wieder entdeckt und so spricht man im angelsächsischen Sprachraum von Ellis I und von Ellis II anstelle von Volhards Nephritis mit und ohne nephrotischem Einschlag.

Auch die unterschiedliche Progredienz des Krankheitsverlaufes d.h. die Zeitdauer der Erkrankung bis zum Endstadium mit Niereninsuffizienz ist als Kriterium geblieben. Wir sprechen von einem (per) akuten, postakuten und chronischen Verlauf, je nachdem, ob die GN in Wochen und Monaten oder in Jahren oder in Jahrzehnten zur Niereninsuffizienz führt. Die ehemalige subakute Verlaufsart, anatomisch u.a. kenntlich an der Proliferation der Kapselepithelien mit Bildung der "Halbmonde" galt Volhard als maligne Form, die stets kurzfristig zum Tode führt. Sie wird heute als perakute oder rasch progrediente Verlaufsform bezeichnet, um den rasch deletären Verlauf zu kennzeichnen. Die moderne Behandlung dieser Form mit Dialyse, Immunsuppressiva und Heparin hat diese früher stets tödliche Erkrankung als besserungsfähig erkennen lassen.

Die Prognose quoad sanationem der akuten GN wurde früher ungünstiger gestellt als aufgrund neuerer Untersuchungen zutreffend erscheint. Hier haben - wie auch in der nosologischen Systematik - die (wiederholte) bioptisch-histologische Untersuchung einschließlich immunhistologischer und elektronenmikroskopischer Analyse, und die verbesserte Nierenfunktionsdiagnostik z.B. durch wiederholte Bestimmung der glomerulären Filtratgröße (Kreatinum- oder Insulindearance) wichtige Erkenntnisse ermöglicht. So konnte gezeigt werden, daß bei einem Teil der postakuten GN und bestimmter chronischer GN-Formen (z.B. perimembranöse GN) noch nach Jahren eine Heilung eintreten kann, bzw. der entzündliche Prozeß inaktiv wird und eine fortschreitende Zerstörung von Nierenparenchym nicht zu fürchten ist ("Defektheilung").

II. M e t h o d i k

1. Patientenkollektiv

Aus dem gesamten nephrologischen Patientengut der I.Medizinischen Universitätsklinik München wurde in der Zeit von 1961 bis 1975 in 427 Fällen eine glomeruläre Erkrankung der Niere festgestellt (m = 290, w = 137).

Die Aufschlüsselung des Kollektives anhand des histologischen Befundes ergab bei 135 Patienten das Vorliegen einer Glomerulonephritis (m = 62, w = 73).

Der Versuch stützt sich auf die Ergebnisse der histologisch durch Biopsie und/oder Autopsie gesicherten klinischen Diagnosen.

Die Patienten wurden dabei über einen Abstand von maximal 14 Jahre beobachtet.

2. Untersuchungsgang

In den Untersuchungsgang wurden folgende klinische Daten aufgenommen:

Blutdruck nach Riva. Rocci (mmHg) in Ruhe, im Liegen.

Die Werte bei stationären Patienten stellen Mittelwerte aus allen gemessenen Blutdruckwerten des stat. Aufenthaltes dar, bei amb. Patienten wurde der Blutdruck nach 3-4 Stunden Ruhe (gegen Ende einer 4-Stunden-Kreatinin-Clearance) gemessen.

Kreatinin im Serum (mg%)

Bestimmung nach Jaffé, nach Adsorption an Fullererde, Cd 509. Der Kreatininbestimmung kommt besondere Bedeutung zu, da der Kreatininspiegel vom Eiweißstoffwechsel weitgehend unabhängig ist und eine beginnende Niereninsuffizienz zuerst an steigenden Kreatininkonzentrationen erkennbar wird. Die Normalwerte sind geschlechtsabhängig: Unter Normalbereich lag bei

Männer: 0,7 - 1,2 mg%

Frauen: 0,5 - 1,0 mg%

Endogene Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m²)

Endogenes Kreatinin wird beim Nierengesunden praktisch nur durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion wird Kreatinin zusätzlich tubulär sezerniert, so daß ein fälschlich höherer Wert für das Glomerulumfiltrat resultiert. Dieser Fehler ist individuell jedoch konstant, so daß der Wert der endogenen Kreatinin-Clearance für Verlaufkontrollen dadurch nicht wesentlich beeinträchtigt wird. Zur Ermittlung der endogenen Kreatinin-Clearance werden in genau abgegrenzten Zeitabständen (bei unseren Untersuchungen meist 4-stündige Sammelperioden) außer dem Kreatinin-Spiegel im Serum die Kreatininkonzentrationen im Harn und das Harnvolumen bestimmt. Wenn die in der Zeiteinheit ausgeschiedene Kreatininmenge nach der Clearanceformel auf die Plasmakreatininkonzentration bezogen wird, läßt sich das Volumen des Glomerulusfiltrates halbquantitativ abschätzen.

Clearanceformel:

$$C_{Kr} = \frac{U \times V}{P}$$

C_{Kr} = Clearance (ml/min)

U = Kreatininkonzentration im Urin (mg/100 ml)

P = Kreatininkonzentration im Plasma (mg/100 ml)

V = Urinmenge (ml/min)

Normalwert: 120 ± 20 (ml/min/1,73 m²)

Harnstoff-N Bestimmung mit Diacetylmonoxin im Autoanalyser

Normalwerte: 12-23 (mg%)

Harnsäurebestimmung (mg%)

Methode: Phosphorwolframsäure, Autoanalyser

Normalwerte: Männer: 3-7 (mg%)

Frauen: 2-6 (mg%)

Elektrophoretische Auftrennung der Proteine (rel.%)

Methode: CAF mit Acetat folie Ponceau S

Normalwerte: Albumin : $63,7 \pm 3,86$

α_1 -Globulin $2,3 \pm 0,96$

α_2 -Globulin $5,9 \pm 1,74$

β -Globulin $8,7 \pm 1,82$

γ -Globulin $15,3 \pm 2,8$

Gesamteiweiß (g%), Bestimmung nach Biuret und Refraktometrie

Normalwert: 6 - 8 9 %

Cholesterin im Serum (mg%)

Methode: encymatischer Farbstest, Hg 405

Normalwerte: 150-280 mg%

Triglyceride (mg%)

Methode: encymatisch nach Verseifung, Hg 334 nach Eggstein
Ceutzfeld

Normalwerte: bis 200 mg%

Antistreptolysintest nach Kalbak

Normalwerte: bis 100 Todd-Einheiten: negativ
 bis 300 Todd-Einheiten: fraglich
 über 300 Todd-Einheiten: positiv

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westgren

Normalwerte: m: 2-10/3-13 mm/h
 w: 5-18/7-20 mm/h

Bilirubin gesamt: Farbtest nach Jendrassik und Grof, Hg 578

Normalwerte: bis 1,0 mg%

GOT-Bestimmung kinetisch, 25°C, opt.Hg 335

Normalwerte: m: bis 17 mU/ml
 w: bis 15 mU/ml

GPT-Bestimmung kinetisch, 25°C, opt.Hg 335

Normalwerte: m: bis 23 mU/ml
 w: bis 19 mU/ml

Erythrozyturie

Bestimmt wurde a) entweder die Anzahl der Erythrozyten im Gesichtsfeld bei 260facher Vergrößerung nach 5minütigem Zentrifugieren mit 4000 U/min oder frischen Urin pro mm³, unzentrifugiert, durch Auszählen von 4 Zählkammern von 1/10 mm³ (Ergebnis mit 10 multipliziert, durch 4 dividiert). Die angegebenen Erythrozytenzahlen im Sediment stellen einen Mittelwert aus unterschiedlich vielen Angaben bei den einzelnen Patienten dar.

Leukozyturie- und Zylindurie-Bestimmung nach der gleichen Methode wie Erythrozyturie.

Blutbild:

Hämoglobin (g%)

Methode Coulter Counter

Normalwerte: m: 14-18 g%
 w: 12-16 g%

Erythrozyten (Mill./mm³) Methode Coulter Counter

Normalwerte: m: 4,3-5,9
 w: 3,9-5,3

Leukozyten Methode Coulter Counter

Normalwerte: 4000-11 000/mm³

Thrombozyten Methode Coulter Counter

Normalwerte: 150 000-400 000/mm³

Augenhintergrundveränderungen

Einteilungsschemata nach Keith-Wagener und Barker in vier Schweregrade

- I : keine oder nur ganz geringfügige Augenhintergrundveränderungen.
- II : fortgeschrittene Gefäßveränderungen, Kaliberunregelmäßigkeiten der Arterien, Gunnsche Zeichen, Kupferdrahtreflex.
- III : Papille scharf begrenzt, Aa. vermehrt geschlängelt, v.a. nasal wandverdickt, mit Kaliberschwanungen, Venen: ausgeprägte Gunnsche Kreuzungszeichen, retinale Blutungen, Exsudate.
- IV : Stauungspapille, Aa. allgemeine Verengung der Netzhautarterien bis zur Fadendünne, Kaliberschwanungen, weiße Begleitstreifen, Verschwinden der Arteriolen, Silberdrahtreflex der Arterien, Kreuzungsphänomene. Netzhaut: Gefäßnahe "Cotton-wool-Herde". Sternfigur am hinteren Pol, strich- und flächenförmige Netzhautblutungen.

EKG und röntgenologische Herzkontrolle

Hier ergeben sich Hinweise auf die Dauer einer Hypertonie. Eine ausgeprägte Linkshypertrophie und Linksschädigungszeichen sprechen für längeres Bestehen des Hochdruckes.

Biopsie

Histologische Untersuchungen:

Prof.Dr.A. Bohle, Pathologisches Institut
der Universität Tübingen

Immunhistologische Untersuchungen:

Priv.Doiz.Dr.med. Gunther Thoenes,
I.Med.Univ.Kl. München

Voraussetzung: mindestens 5 Glomeruli im Zylinder enthalten.

Einteilungsversuche

Mit dem Versuch, die Nierenkrankheiten und insbesondere die Glomerulonephritiden aus prognostischen, differential-diagnostischen und prognostischen Gründen einzuteilen, haben sich schon viele Pathologen und Kliniker beschäftigt. So kann man z.B. die Glomerulonephritis nach ihren pathogenetischen Mechanismen unterteilen und geht von der dominierenden pathologisch-anatomischen Komponente aus, so erhält man nach klinischen Gesichtspunkten nur sechs Formen der Glomerulonephritis (Schreiner, Washington) 1973:

1. akute nephrotische Form
2. chronische nephrotische Form
3. akute und chronische Formen mit Niereninsuffizienz und Urämie
4. vorwiegend hypertone Verlaufsform
5. vorwiegend vaskuläre Formen
6. essentiell symptomarme Formen

Nach dem histologischen Erscheinungsbild wurden die Glomerulonephritiden versucht, von Bohle einzuteilen (Abb.1)

Auch eine Klassifizierung der Glomerulonephritis nach pathogenetischen Mechanismen wurde aufgestellt (Schreiner) 1973:

I. Immunkomplex-Nephritis

A) bekannte Ätiologie

1. Streptokokken-Infektion inklusive Streptokokkus viridans
2. Staphylokokken
3. andere Bakterien-Infektionen
4. Malaria
5. Hepatitis
6. andere Virus-Infektionen
7. verschiedene Ursachen (Sichelzellenanämie, Heroin-Intoxikation usw.)

- B) unbekannte Ätiologie
 - membranöse GN
 - proliferative GN
 - membranoproliferative GN
 - IgA-IgG- (Berger)-Nephritis
 - chronisch lobuläre oder sklerosierende GN
 - unklassifizierte Formen
- C) Systemerkrankungen: Lupus erythematosus, Plasmocytom, Kollagenkrankheiten, Amyloidose, Diabetes mellitus

II. Antibasalmembran-Nephritis

- A) Goodpasture-Syndrom
- B) perakute GN
- C) Transplantations-Nephritis

III. Interstitielle Nephritis

- A) zelluläre Formen (Arzneimittel, Allergene, Nephrotoxine)
- B) fibrosierende Formen (Markschwammniere)
- C) gemischte Formen (pyelorenales Reflux)

IV. Erbliche Nierenleiden

- A) Alport-Syndrom

V. Arteriitis

- A) Wegenersche Granulomatose
- B) Hypersensitivitäts-Angiitis
- C) Serumkrankheit
- D) Schwangerschaftstoxikose (Eklampsie-Niere)

Ebenso haben Einteilungsversuche nach Pathomorphologischen Gesichtspunkten stattgefunden (Thoenes, Univers. Marburg/Lahn 1973).

Diffuse Glomerulonephritiden / Glomerulopathien

Path.-anat.Diagnose	Zeitbe- griffe	wichtigste Synonyma	mögliche klin.-ätiol. Beziehungen	x)
A NEKROTISIERENDE GN	rasch pro- gressiv perakut (subakut)	maligne GN	idiopathisch Goodpasture-Syndrom Wegenersche Granulomatose	
B EXSUDATIVE GN	akut		akute postinfektiöse GN akute Poststreptokokken- GN	
C _a PROLIFERATIVE GN Intra- und extra- kapillär- proliferative GN	rasch progres- siv (sub- akut)	extrakapil- läre GN	idiopathisch. P. Schoen- lein-H. Goodpasture- Syndrom Wegenersche Granulo- matose	
b Mesangial- (bzw. endo- kapillär-) proliferative GN	postakut chronisch	axial-proli- ferative GN	postinfektiöse GN IgA-Nephritis idiopathisch Nephrotisches Syndrom	
c Membrano- proliferative GN	überwie- gend chronisch	mesangio- capilläre GN gemischt prolifera- tiv-membra- nöse GN hypocomple- mentämische GN	Nephrotisches Syndrom Lupus erythematodes	
Lobuläre GN				
d Proliferativ- sklerosierende GN	chronisch		"chronische Nephritis"	
D MEMBRANÖSE GN a Perimembranöse GN	chronisch	membranöse GN, extra-, epimembra- nöse GN	Nephrotisches Syndrom Lupus erythematodes	
E MINIMALVERÄN- DERUNGEN (MINIMAL- GLOMERULITIS)	akut rezidi- vierend	akute membra- nöse GN minimalpro- liferative GN	Genuine Lipoidne- phrose IgA-Nephropathie Lupus erythematodes	

FOKAL und/oder SEGMENTAL (akzentuierte) GLOMERULONEPHRITIDEN/
GLOMERULOPATHIEN

	Path.-anat.Diagnose	Zeitbe- griffe	wichtigste Synonyma	mögliche klin.-ätiol. Beziehungen	x)
A	FOKAL- bzw.SEGMENTAL- PROLIFERATIVE GN		Herdnephri- tis		
a	im Rahmen bestimm- ter Grundkrank- heiten		Herdnephri- tis bei...	Purpura Schoenlein- Henoch Lupus erythematodes Goodpasture-Syndrom Wegenersche Granulo- matose	
b	noch nicht näher klassifizierbar			unklare Mikrohämaturie und -proteinurie	
B	FOKAL- bzw.SEGMENTAL- SKLEROSIERENDE GN				
a	Fokal-sklerosieren- de GN	chronisch rezidi- vierend	Focal scler- otic lesion, focal glome- rular sclero- sis hyalino- se segmen- taire et fo- cale,focal- sclerosing glomerulo- nephritis	"genuine" Lipoid- Nephrose (häufig steroid- resistent)	
b	im Rahmen bestimmter Grund- krankheiten	chronisch		z.B. M. Boeck	

Thoenes (Univ. Marburg/Lahn, 1973)

x) Die in dieser Spalte gegebene Zusammenstellung gibt nur
eine Auswahl der wichtigsten Beziehungen wieder.

Diese Einteilungsversuche glomerulärer Nierenkrankheiten des Menschen nach klinischen, funktionsanalytischen und morphologischen Kriterien geben meist keine Hinweise auf die ätiologischen und pathogenetischen Faktoren, die für die Entstehung und Unterhaltung der Krankheit ausschlaggebend sind. Jeder neue Versuch, neue Untersuchungsverfahren in die nephrologische Diagnostik einzuführen, sollte daher verfolgt und ausgewertet werden. Ein Vorgehen, das die Klärung ätiologischer und pathogenetischer Vorgänge bei Glomerulonephritiden in Aussicht stellt, besteht in der Analyse immunologischer Reaktionen.

Dank der Kenntnisse aus Tierversuchen und der Einführung direkter Immunfluoreszenztechniken lassen sich aus der Vielzahl der glomerulären Erkrankungen zwei Gruppen differenzieren, denen Immunmechanismen zugrunde liegen: Eine Gruppe von Glomerulopathien entsteht durch Ablagerung von Komplexen in der Wand der Glomeruluskapillaren, die aus einem Antigen und dessen spezifischen Antikörper bestehen. Die andere Gruppe ist bedingt durch zirkulierende und an der Basalmembran fixierte Antikörper, die gegen die antigene Determinante der glomerulären Basalmembran selbst gerichtet sind. Immunhistologisch ist die erste Gruppe als Immunkomplexnephritis bezeichnet, durch eine schollig-granuläre Immunglobulinablagerung entlang der kapillären Basalmembran des Glomerulus unter mehr oder weniger starker Beteiligung des Mesangium gekennzeichnet. Die andere Gruppe wird als Antibasalmembrannephritis bezeichnet und ist immunhistologisch an einer feinlinearen Immunglobulinablagerung längs der endothelialen Anteile der Basalmembran erkennbar.

Einteilung der Glomerulonephritiden nach immunologischen Kriterien: (Mc. Cluskey, R.T., J.Exp.Med.134,242, 1971)

I. Immunkomplexnephritiden

A. Glomerulonephritiden mit bekannter Ätiologie:

Nephritis nach Streptokokkeninfekten
bei Serumkrankheit,
bei Malaria,

bei bakteriellen Infektionen:

Endokarditis, Lues, Pneumokokken- und
Staphylokokken-Infektionen (zum Beispiel von
Kunststoffkathetern),

bei Virus-Infektionen:

Mumps, Varizellen, Vaccinia, Adenoviren,
Echo 9, Coxsackie B 3,

bei persistierendem Australia-Antigen

B. Glomerulonephritiden im Rahmen von Systemerkrankungen:

Nephritis bei Lupus erythematoses,
bei M.Schoenlein-Henoch,
Periarteriitis nodosa,
Kryoglobulinämie,
malignen Tumoren (Bronchialkarzinom, M.Hodgkin,
Lymphosarkom)

C. Glomerulonephritiden unbekannter Ätiologie:

membranöse Glomerulonephritis,
proliferative Glomerulonephritis,
membranoproliferative Glomerulonephritis,
focale Glomerulonephritis,
IgA-IgG-Nephropathie (Berger)

II. Antibasalmembrannephritis

A. Goodpasture-Syndrom,

B. perakute (rasch progressive) Glomerulonephritis in den
meisten Fällen,

C. in Ausnahmefällen: Lupusnephritis, Poststreptokokken-
nephritis, chronische Glomerulo-
nephritis

Das die Immunkomplexnephritis auslösende Antigen ist in
einer Reihe von Fällen isoliert worden, so bei der Post-
streptokokkennephritis, Malarianephritis, Lupusnephritis,
bei persistierendem Australia-Antigen und malignen Tumoren.

Die Glomerulonephritis im Rahmen des Goodpasture-Syndroms
ist das bekannteste Beispiel einer Antibasalmembran-
nephritis, die Mehrzahl der rasch progressiven Glomerulo-
nephritiden gehört ebenfalls dazu.

Außer den verschiedenen Ablagerungsmustern der Immunglobuline lassen sich aus dem Nachweis unterschiedlicher Immunglobulin-klassen zum Teil Rückschlüsse auf die vorliegende Glomerulo-pathie ziehen.

Einige tierexperimentelle Glomerulonephritismodelle, zusammengestellt nach ihrem Immunmechanismus, histologi-schen Veränderungen, der Immunhistologie und der Elektronen-mikroskopie (Howie, Heyer 1961)

Immunmechanismus	Histologie	Immun-histologie	Elektronenmikroskopie
Antibasalmembran-nephritis STEBLAY 1962	progrediente extrakapilläre Glomerulo-nephritis	linear	endotheliale Seite der Basalmembran
Nephrotoxische Serumnephritis MASUGI 1933	akute und chronische Glomerulo-nephritis	linear	endotheliale Seite der Basalmembran
=====			
Immunkomplex-nephritis HEYMANN et al. 1959	progrediente membranöse Glomerulo-nephritis	granulär	epitheliale Seite der Basalmembran
Serum- akut krankheit DIXON 1961 chronisch	proliferative Glomerulo-nephritis chron.mem-branöse Glomerulo-nephritis	granulär	epitheliale Seite der Basalmembran
Immunkomplex-nephritis bei NZBxW Mäusen	Lupus-nephritis	granulär	epitheliale Seite der Basalmembran

Aus der Erkenntnis des Ablaufs der immunologisch bedingten glomerulären Entzündungen ergeben sich folgende therapeutische Angriffspunkte:

1. Elimination des Antigens

Unter der Vorstellung, daß es sich bei dem Antigen um einen Streptokokkenbestandteil handelt, wurde die Penicillin-therapie eingeführt.

Hypothetisch ist die Annahme, daß durch Nephrektomie beim

Goodpasture-Syndrom der Antigennachschub aus der erkrankten Niere sistiert und somit auch der Lungenprozeß zur Ruhe kommt.

Eine genauere Kenntnis der Antigene wäre wünschenswert, da weitere therapeutische Maßnahmen, wie Elimination durch Antibiotika oder bei körpereigenen Antigenen Toleranz-erzeugung sich nach der Natur des Antigens richten würde.

2. Elimination des Antikörpers

Durch Ausschaltung des Antikörpers durch Toleranzerzeugung, Röntgenbestrahlung oder chemische Immunsuppression kann es z.B. bei der Masugi-Nephritis zum Nichtauftreten der autologen Phase und somit zum raschen Ausheilen der Glomerulonephritis kommen.

3. Elimination der Entzündungsreaktion

Die Inaktivierung des Komplementsystems (z.B. C_3 durch Kobragift) sowie die Beseitigung der Leukozyten durch Stickstoff-Lost verhindern ebenfalls die Entwicklung der Masugi-Nephritis.

- a) Kurzer Hinweis: Hochdruck gilt weiter als wichtiges Kriterium für Prognose (mit Hochdruck sehr viel ungünstiger).
Pathogenese des Hochdruckes komplex und in Einzelheiten nicht endgültig geklärt.
- b) Derzeit gültige, d.h. weitgehend anerkannte Einteilungen der GN: letzte Systematik von Bohle (Patholog. Institut Univers. Tübingen) 1973:

Additional glomerular diseases included in Clinical Glossary

Focal glomerulitis, with recurrent hematuria
Glomerulonephritis, acute, benign
Glomerulonephritis, hypocomplementemic (see glomerulonephritis,
membrano-proliferative)
Glomerulonephritis, lobular (see glomerulonephritis,
membrano-proliferative)
Glomerulonephritis, membrano-proliferative
Glomerulonephritis, mesangial (see glomerulonephritis,
membrano-proliferative)
Glomerulonephritis, mesangio-capillary (see glomerulonephritis,
membrano-proliferative)
Glomerulonephritis, rapidly progressive (see syndromes)

Adapted from International Committee for Nomenclature and
Nosology of Renal Diseases.

Causes of acute glomerulonephritis

1. Group A streptococcal infections
2. Subacute bacterial endocarditis
3. Staphylococcal bacteremia
4. Viral infections (some definite, others questionable)
5. Miscellaneous infections - usually focal glomerulitis
6. Pneumococcus lobar pneumonia
7. Systemic diseases
8. Idiopathic

Pathohistologische Systematik nach W. Thoenes
(Univers. Marburg/Lahn, 1973)

1. Diffuse Glomerulonephritiden/-pathien
 - 1.1 Nekrotisierende GN (rasch progressiv)
 - 1.2 Exsudative bzw. exsudativ-proliferative GN
 - 1.3 Proliferative^a GN
 - 1.3.1 Intra- und extrakapillär-proliferative GN (rasch progressiv)
 - 1.3.2 Mesangial- (bzw. endokapillär-)proliferative GN
 - 1.3.3 Membrano-proliferative und lobuläre GN
 - 1.3.4 Proliferativ-sklerosierende GN

- 1,4 (Peri-)Membranöse GN
- 1.5 Minimalveränderungen/Minimalglomerulitis
- 2. Fokal-Segmental-betonte Glomerulonephritiden/-pathien
 - 2.1 Proliferative^aForm
 - 2.1.1 Fokal-Segmental-proliferative GN
 - 2.1.2 Im Rahmen bestimmter Grundkrankheiten als eine Erscheinungsformen neben anderen: z.B. bei Purpura Schönlein-Henoch, Lupus erythematoses disseminatus; ggf. mit nekrotisierender Komponente (siehe auch 1.1) bei Goodpasture-Syndrom, Wegenersche Granulomatose
 - 2.2 Sklerosierende Form
 - 2.2.1 Fokal-segmental-sklerosierende Glomerulopathie(-nephritis) (= focal sclerotic lesion, hyalinose segmentaire et focale)
 - 2.2.2 Im Rahmen bestimmter Grundkrankheiten (z.B. Morbus Boeck)

Systematik nach R. Habib (Hospital des Enfants-Malades, Paris, France 1973)

Table I. Classification of Glomerular Lesions (GL)

- I. Pathognomonic Glomerular Lesions
 - Thrombotic Microangiopathy
 - Amyloidosis
 - Diabetic Glomerulosclerosis
 - Tropical "Membranous" GN
 - Lupus Nephritis (with hematoxyphil bodies)
- II. GL in Primary Glomerular Diseases
 - Minimal GL
 - Focal GL (segmental and focal proliferative GN
(focal glomerular sclerosis
(extramembranous GN
 - Diffuse GL (proliferative GN

III. GL in Specific Diseases

Acute Post-infectious GN *

Septicaemia (sub-acute endocarditis
(shunt nephritis
(Schönlein-Henoch

* Systemic Diseases (SLE
(periarteritis nodosa and necrotizing
arteritis

Mixed Essential I_gG-I_gM Cryo-globulinaemia

Anti-GBM Nephritis and Goodpasture's Syndrome

IV. GL in Hereditary Nephropathies

Alport's Syndrome

Nail-patella Syndrome

Infantile Diffuse Mesangial Sclerosis

Familial NS

Partial Lipodystrophy

Amyloidosis of FMM

Storage Diseases (Fabry, etc)

V. Unclassified

Table II. Glomerular Lesions in Primary Glomerular Diseases

R. Habib, Hospital des Enfants-Malades, Paris, France 1973

1. Minimal Glomerular Lesions

(idiopathic NS
in (asymptomatic proteinuria and/or haematuria
(recurrent macroscopic haematuria (mesangial IgA
nephritis

2. Focal Glomerular Lesions

Segmental and Focal Proliferative GN

Focal Glomerular Sclerosis (focal and segmental hyalinosis
(focal and global sclerosis

3. Diffuse Glomerular Lesions

Extra-membranous GN

Proliferative GN

(a) pure mesangial GN in (acute post-infections GN
(idiopathic nephrotic syndrome
(1. with focal crescents
(b) endo-and extracapillary GN (2. with diffuse crescents
(with sub-endothelial deposits
(c) membrano-proliferative GN (with dense intramembranous
deposits

Bei den meisten Nephrologen hat sich die o.a. Einteilung von
Bohle durchgesetzt, nach der auch die Unterteilung unserer
Glomerulonephritisformen vorgenommen wurde.

III. E r g e b n i s s e

Fragestellung: Spontanverlauf verschiedener Formen von
Glomerulonephritiden, Versuch einer
Korrelation von Klinik und Pathohistologie

Die Zukunft der Nephrologie wird, nach Merrill (1974) nicht davon bestimmt, welche Dealysegeräte oder Transplantationstechniken und sonstige Behandlungsverfahren entwickelt werden, sondern inwieweit die Pathogenese der Glomerulonephritis geklärt und eine erfolgreiche Therapie gefunden wird. Dieses Nierenleiden ist noch immer die Hauptursache für chronische Niereninsuffizienz und Urämie. Bisher ist es nicht gelungen, zwischen ätiologischen und pathogenetischen Faktoren, morphologischem Befund und klinischer Symptomatik der Glomerulonephritiden brauchbare Beziehungen herzustellen. Die Grundlagen eines Konzepts zur Einteilung der verschiedenen Glomerulonephritisformen nach histologischen Kriterien - wie z.B. von Bohle vorgeschlagen wurde - werden heute von den meisten Arbeitsgruppen zumindest in der BRD akzeptiert.

Glomerulonephritiden (Bohle, Path.Inst.Univ.Tübingen, 1969)

perakut (rapid progressiv)	nekrotisierend prolifer.	extrakap.	vernarbend

akut	minimal-prolif. interkapillär	prolif. esudat.	haemorrh. Herdnephrr.

postakut	perimembr.	prolif. lobulär	Herdnephrr.

chronisch	perimembr. skleros. membrano-prolif.	prolif. lobulär skleros. skleros.	Herdnephrr.

Abb.1

Versuch einer Einteilung der verschiedenen akuten bis chronischen Glomerulonephritiden aufgrund beioptischer und autoptischer Befunde

MPI=minimal prolifer.interkapillär - im Sinne von latent
chronisch

Morphologische Einteilung

Diese Einteilung basiert auf lichtmikroskopischen Untersuchungsbefunden. Die wichtigsten morphologischen Merkmale der Glomerulonephritis sind die Zunahme der Zellzahl, zum Teil mit anderen entzündlichen Veränderungen wie Exsudation von Leukozyten, Thrombose von Kapillaren und Nekrose, die Ablagerung von Eiweißen in verschiedenen Abschnitten des Glomerulus und Sklerose. Die Proliferation ist entweder auf das Schlingenkonvolut beschränkt (intrakapillär) oder betrifft die Kapsel- und weniger ausgeprägt auch die Deckepithelien (extrakapillär). Die strukturellen Veränderungen treten entweder diffus, in 90-100% der Glomeruli, oder fokal, in nur wenigen Glomeruli, auf. Bei fokal betonten Glomerulonephritiden sind die einzelnen Glomeruli häufig nur segmental befallen. Als minimal bezeichnet man den Glomerulusbefund, wenn lichtmikroskopisch keine eindeutigen Strukturveränderungen erkennbar sind. Für die pathologisch-anatomische Beurteilung ist neben der Festlegung des Typs auch der Schweregrad der Läsion wichtig.

Pathohistologische Einteilung (Thoenes, Institut für Cytopathologie und Cytopathologie der Univ. Marburg/Lahn, 1973)

ZEIT		MORPHOLOGIE		
		Schlingenkonvolut	Kapsel	Organ-Glomerulus
PERAKUT	NEKROTISIEREND		ohne Kapselbeteiligung ("INTRA-KAPILLAR")	DIFFUS
RASCH PROGRESSIV	EXSUDATIV			FOKAL
AKUT	PROLIFERATIV			
POSTAKUT	SKLEROSIEREND		mit Kapselbeteiligung ("EXTRA-KAPILLAR")	
(SUBAKUT)	MEMBRANÖS			SEGMENTAL
CHRONISCH	MINIMAL	a)	b)	

Abb. 2

Die in der ersten Spalte aufgeführten Zeitbegriffe stehen in sehr variabler Beziehung (siehe die vielfachen Hinweislinien) zu den morphologischen Begriffen, weshalb sie - und auch das nur in geeigneten Fällen - lediglich hier zur Kennzeichnung

verwendet wurden. Eindeutiger und daher als Grundlage einer Systematik geeigneter sind dagegen die in der zweiten bis vierten Spalte aufgeführten deskriptiven Begriffe. Diejenigen, die die Veränderungen im Schlingenkonvolut charakterisieren (zweite Spalte), sind geordnet nach dem Typ der entzündlichen Lokalreaktion, beginnend mit dem schwersten Grad, der (fibronoiden) Nekrose, gefolgt vom (leukozytär)-exsudativen, dem proliferativen und dem sklerosierendem Geschehen. Naturgemäß kommen Mischformen (nekrotisierend-proliferativ, proliferativ-sklerosierend etc.) häufig vor. Als Spezialitäten der Pathomorphologie des Glomerulus weiterhin: das membranöse Geschehen (mit diffuser Verdickung der Basalmembran) und die Minimalveränderungen (= lichtmikroskopisch nur geringe Abweichungen gegenüber der Norm), was nicht gleichbedeutend damit ist, daß die Läsion auch funktionell "minimal" ist, wie das Beispiel der genuinen Lipoidnephrose zeigt. Funktionell und damit prognostisch bedeutsam ist außerdem die Frage der Kapselbeteiligung (dritte Spalte): mit Kapselbeteiligung = "extrakapillär", und schließlich die Frage, ob der Prozeß diffus oder fokal bzw. segmental geprägt ist (vierte Spalte). Die beiden letzteren Begriffe differenzieren zwischen dem "herdförmigen" Befall, bezogen auf die ganze Niere ("fokal") und demjenigen, bezogen auf den einzelnen Glomerulus mit bevorzugter Veränderung nur einzelner Schlingen oder Schlingenläppchen ("segmental").

Die eingeführten Verbindungslinien kennzeichnen häufige Kombinationsformen (z.B. diffus + segmental).

Synonyma für "Minimalveränderungen mit nephrotischen Syndrom" sind Lipoidnephrose bzw. minimal proliferative interkapilläre Glomerulonephritis mit nephrolischen Syndrom, Minimalglomerulitis. Elektronenmikroskopisch zeigt sich dabei eine charakteristische Schwellung der Deckepithelien mit Fusion der Fußfortsätze. Die Erkrankung tritt vorwiegend bei Kindern und jungen Erwachsenen auf und nimmt häufig einen schubweisen Verlauf. Ein wichtiges Kriterium ist als funktionsdiagnostisches Merkmal die hochselektive Proteinurie. Die Prognose ist gewöhnlich gut, doch tritt bei einem Teil der Kranken frühzeitig oder später im Verlauf eine fokale Sklerose auf.

Bei Patienten mit fokaler Sklerose besteht relativ häufig zusätzlich eine Hämaturie, das nephrotische Syndrom ist therapieresistent und die Prognose deutlich schlechter (Lit. z.B. Habib).

Versuch einer Korrelation zwischen morphologischem Befund und Prognose der verschiedenen Formen der Glomerulonephritis

Die Korrelation zwischen morphologischem Befund und Prognose der akuten, postakuten, perakuten und chronischen Glomerulonephritis wird an einem ab 1971 erfaßten, damals aus 427 Pat. bestehendem Gesamtkollektiv (davon 137 weiblich, 290 männlich; Verhältnis 1:2,116; Durchschnittsalter: o = 32,9 Jahre, o = 37,9 Jahre), von denen bis 1975 135 Pat. nachuntersucht wurden (davon waren o = 73, o = 62 Pat.; Verhältnis: 1,2 : 1) geprüft. Die gewonnenen Ergebnisse basieren auf 135 klinisch und biopsisch-histologisch (in Einzelfällen autoptisch) gesicherten Diagnosen, die bei verschiedenen Formen der Glomerulonephritis erhoben wurden.

Grundlage der morphologischen Klassifizierung war die von Bohle (Path.Institut der Universität Tübingen, 1968) vorgeschlagene Einteilung mit einigen Modifikationen aufgrund späterer Veröffentlichung (Bohle 1972 = Mexico).

Die akute GN, die in den Formen proliferativ, exsudativ, hämorrhagisch und als Herdnephritis auftreten kann, ist durch die Möglichkeit einer potentiellen Rückbildung und völligen Ausheilung gekennzeichnet. Heilen diese akuten Formen nicht aus, sondern gehen in das postakute Stadium über, kann eine Abheilung nur noch mit Narbenbildung erfolgen.

Die akute membranöse GN, minimal proliferative GN wurde in unserem Untersuchungsgut zweimal klinisch und auch durch perkutane Nierenbiopsie diagnostiziert (14, 84). Es handelte sich um eine 28 bzw. 31 jährige Pat., die über einen Beobachtungszeitraum von 7 bzw. 5 Jahren zu Kontrolluntersuchungen erschienen. Bei beiden Pat. bestanden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung:

eine Verminderung der endogenen Kreatinin Clearance und 80 bzw. unter 100 ml/min/1,73 qm

bei (14) eine deutliche Kreatinin i.S.-Erhöhung über 1,2mg%,
bei (84) Kreatinin i.S. unter 1,2mg%,
bei beiden: massive Ödeme, stark beschleunigte BKS (über
60mm l.Std.), erniedrigtes Gesamteinweiß (unter 6,0g%),
erhöhtes Cholesterin i.S., erhöhtes Alpha₂- und Gamma-
Globulin-Verminde rung, im Urin: viele Erythrocyten, viele
Leukozyten, vereinzelt granulierte Zylinder.

Die ausgeprägte Proteinurie war bei (14), die auch eine
stärkere Abnahme der endogenen Kreatinin Clearance auf
60 ml/min i.S. aufwies, deutlich schwerer.
Blutdruck, EKG, Röntgenbefunde, Elektrolyte und Harnsäure
lagen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Normbereich.
Bei der letzten Kontrolluntersuchung hatten sich 7 Jahre (14)
und 5 Jahre (84) nach Beginn der minimal proliferativen GN
sämtliche pathologischen Befunde wieder normalisiert und
beide Pat. waren völlig beschwerdefrei.

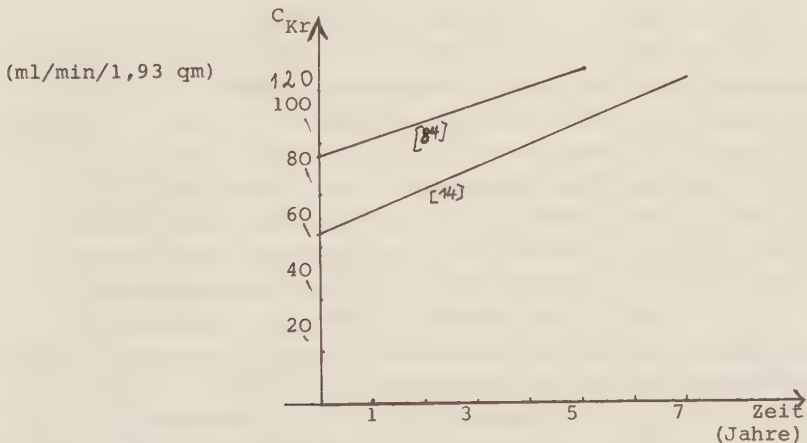


Abb.3 zeigt das Verhalten der endogenen Kreatinin-Clearance
bei Diagnosestellung und bei der letzten Kontrolluntersuchung
bei minimal prolif. interkap. GN.

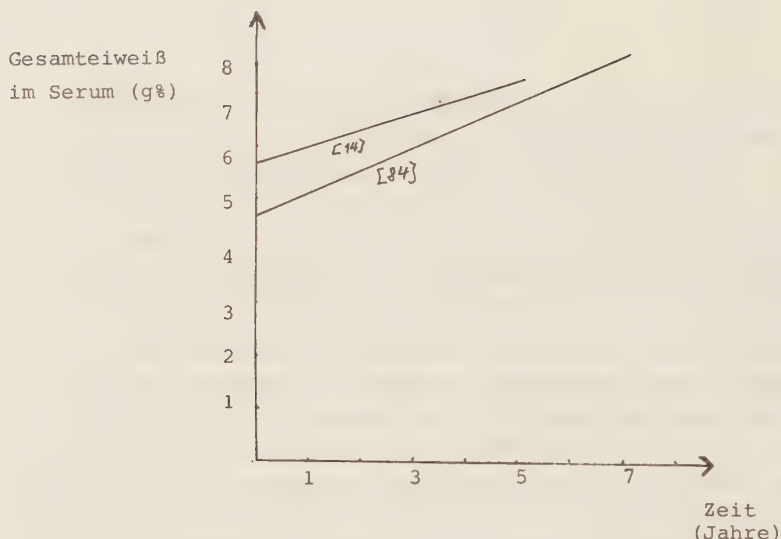


Abb.4 zeigt das Verhalten des Gesamteiweiß im Serum während der Beobachtungszeitdauer bei minimal proliferativer GN

Die akute proliferative Glomerulonephritis

Die klassische akute diffuse GN - als "Zweitkrankheit" nach bestimmten Infektionen (insbesondere mit betahämolytischen A-Streptokokken vom Typ 12,4,1), kommt es durch zirkulierende Immunkomplexe zu Ablagerung an Glom. lokale Entz. - ist eine endokapilläre proliferative und exsudative GN mit charakteristischen großen Immunglobulinablagerungen, den "humps", an der Außenseite der Basalmembran. Morphologisch fallen die Nierenkörperchen bei der akuten proliferativen GN, die wir 5mal im vorliegenden Kollektiv mit bioptisch gesicherter Diagnose beobachten konnten, durch eine Vermehrung ortständiger Zellen auf, und zwar sind bei dieser Form der GN, die häufig, jedoch keineswegs nur nach Streptokokkeninfekten auftritt, nicht nur die Endothelzellen, sondern vorwiegend die Mesangiumzellen deutlich vermehrt und darüber hinaus geschwollen. Die Kapillardichtungen erscheinen daher hochgradig eingeengt bzw. stellen sich nicht mehr dar. Immer wieder sieht man bei dieser Form der GN Ablösungen des Endothels von der Basalmembran, wobei Eiweißpräzipitate zwischen Endothel und Basalmembran bzw. dieser Raum durch

Mesangiumzellen ausgefüllt wird.

Charakteristisch ist im akuten Stadium eine Anhäufung von Granulozyten in den Glom.Kapillaren.

Bei den von uns dokumentierten und bioptisch gesicherten 5 akuten proliferativen intrakapillaren GN-Fällen mit einer Geschlechtsverteilung von ♀ : ♂ wie 1 : 4 boten alle das typische klinische Bild der akuten GN und hatten auch eine entsprechende Streptokokkenanamnese.

Wir fanden bei allen Pat. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung: Proteinurie, Hämaturie, Blutdrucksteigerung, Ödeme, Abnahme der endogenen Kreatinin-Clearance, Anstieg von Serumkreatinin, Harnstoff und Harnsäure, BKS-Beschleunigung, Leukozytose, im Harnsediment viele hyaline und granulierte Zylinder, keine Augenhintergrundveränderungen, EKG- und Röntgenbefund normal, außerdem:

Gesamteiweißerniedrigung, Albumin-Erniedrigung, Alpha₁-Alpha₂- und Gamma-Globuline: erhöht, Beta-Globulin-Erniedrigung.

Bei der letzten Kontrolluntersuchung, nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 4,2 Jahren nach der Diagnosestellung, konnten folgende klinische Befunde erhoben werden: bei 4 Pat. lagen bei der letzten Kontrolluntersuchung die endogene Kreatinin-Clearance, Serumkreatinin, Elektrophorese, BKS, Blutbild und Urinstatus im Normbereich. Es bestanden keine Ödeme, im EKG- und Röntgenbefund keine pathologischen Veränderungen.

Das Blutdruckverhalten war unterschiedlich:

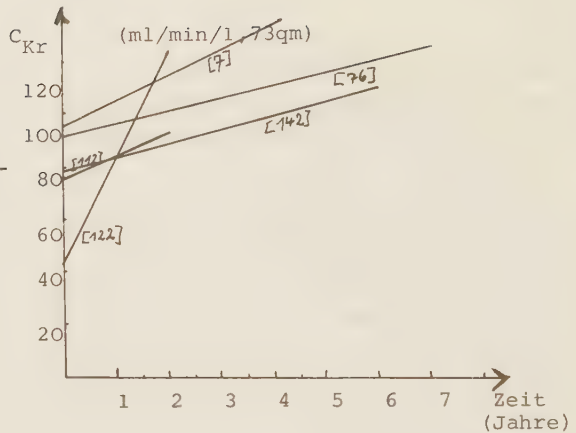
2 x Normalisierung des RR

2 x systolisch über 140, diastolisch über 90 mmHg

Die endogene Kreatinin-Clearance einer Pat. (112), bei der sich der Pathologe mit seiner Diagnose "ganz geringgradig akute bis postakute herdförmig proloferative GN"

blieb mit 90 ml/min/1,73qm auch bei der Kontrolluntersuchung leicht eingeschränkt, wobei sie auch leichte Unterschenkel-Ödeme aufwies; sie wurde deswegen nicht hier unter den akuten proliferativen GN-Fällen, sondern erst unter den postakuten proliferativen GN-Beispielen aufgeführt (wegen unklarer pathologischer Diagnosestellung).

Abb.5
Verhalten der
endogenen
Kreatinin-Clearance
über den Beobachtungs-
zeitraum bei akuter
proliferativer GN



Blutdruckverhalten bei Diagnosestellung bei Kontrollunters.

syst.:	> 140	2 Pat.	2 Pat.
	> 200	-----	-----
diast.:	> 90	4 Pat.	2 Pat.
	> 120	-----	-----

Abb.6 Blutdruckverhalten

Gesamteiweiß bei Diagnosestellung bei Kontrollunters.

> 6,0	2 Pat.	5 Pat.
> 5,0	3 Pat.	
> 4,0	-----	
> 3,5	-----	

Abb.7 Gesamteiweißverhalten mit Normalisierung in
allen 5 Fällen

Aus Abb.5 ist ersichtlich, daß sich die endogene Kreatinin-Clearance bis auf 1 Fall (histolog.fragliche postakute GN) wieder normalisiert hat.

Zu Abb.6

Bei der geringen systol. und diastolischen Blutdruckerhöhung bei den Kontrolluntersuchungen handelte es sich um einen 35jährigen und 48jährigen Pat., die beide unter antigypertensiver Therapie standen.

Bei den übrigen Patienten: keine medikamentöse Therapie.

Bei 2 Pat. mit klinisch diagnostizierter GN wurde nach perkutaner Nierenpunktion die histologische Diagnose:

1. (3) Akute interkapilläre GN mit nur geringgradiger herdförmiger Verbreiterung des Mesangiums und geringgradiger herdförmiger Vermehrung von Mesangiumzellen
und

2. (100) Schwere akute proliferative interkapilläre GN mit geringgradiger Arteriosklerose (Punktion vom 12.69), bei der gleichen Pat. bei Kontrollbiopsie (4.72): chronische interkapilläre proliferative GN mit teilweise völlig vernarbten Nierenkörperchen und herdförmig interstitieller Fibrose
gestellt.

Anamnetisch ging bei Pat. (3) eine Tonsillitis, bei (100) eine Angina mit Fieber und Schüttelfrost bei längerbestehendem Hypertonus unmittelbar voraus.

Krankheitsverlauf: Bei Diagnosestellung:

Bei Pat. (3) bestanden geringe prätibiale Ödeme,

bei Pat. (100) generalisierte Ödeme,

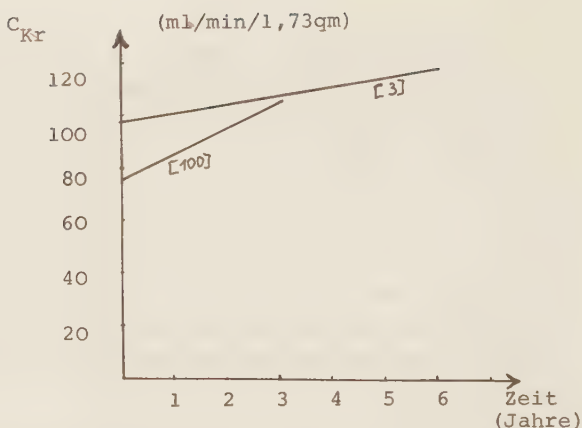
bei beiden: massive Proteinurie, Erythrozyturie, Leukozyturie, Verminderung der endogenen Kreatinin-Clearance, Anstieg der harnpflichtigen Substanzen i.S., normaler BKS, die Elektrophorese lag bis auf den erniedrigten Albuminanteil bei Pat. (100) im Normbereich, ebenso das Gesamteiweiß.

Blutdruckverhalten	bei Diagnosestellung	bei Kontrollunters.
(3) systol.	140 mmHg	135 mmHg ohne Therapie
(100) systol.	220 mmHg	155 mmHg bei antihypertensiver Therapie
(3) diastol.	90 mmHg	80 mmHg
(100) diastol.	120 mmHg	90 mmHg

Abb.8: Verhalten der endogenen Kreatinin-Clearance

Abb. 9

Verhalten der
endogenen
Kreatinin-
Clearance bei
akuter inter-
kapillärer GN



Bei Pat. (3) besserte sich die endogene Kreatinin-Clearance ohne medikamentöse Therapie, es bestehen noch: eine Erythrozyturie, Leukozyturie und Proteinurie, sonst keine pathologischen Werte.

Bei Pat. (100) mußte zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Peritonealdialyse durchgeführt werden. Anschließend wurde sie über 5 Monate mit 150-100 mg Imurel therapiert, worauf sich die endogene Kreatinin-Clearance erhöhte und die harnpflichtigen Substanzen (Serumkreatinin von 1,6 auf 0,8 mg%, Harnstoff-N von 26 auf 16 mg%) normatisiert wurden. Die Pat. steht weiterhin unter antihypertensiver Therapie. Nur bei Pat. (100) fanden sich ausgeprägte Augenhintergrundveränderungen (Fundus hypertonicus IV) und im Röntgenbefund Hypertoniezeichen.

Bei beiden Pat. bestanden bei den Kontrolluntersuchungen keine Ödeme mehr.

Urinbefund:	bei Diagnosestellung	bei Kontrolluntersuchung
(100/3)		
Leukozyturie	2 x viele	viele bzw. vereinzelt
Erythrozyturie	2 x viele	2 x einige
Proteinurie	7,5 bzw. 1,6 g/24 ^h	1,1 bzw. 0,45 g/24 ^h

Abb.10 Zusammenfassende Übersicht über die akuten GN-Fälle

Histologische Diagnose	♀	♂	Klinischer Verlauf			
			gehu.	unver.	verschl.	gest.
<u>akute</u> GN						
membranöse	1	-	2	-	-	-
proliferative intrakapilläre	1	4	5	-	-	-
proliferative interkapilläre	1	1	-	-	2	-

unver. = unverändert

verschl.= verschlechtert

gest. = gestorben

Von diesen Formen der GN als potentiell, d.h. ohne Defekte, heilbaren Glomerulonephritiden, ist der Typ der perakuten oder rasch progressiven GN abzugrenzen, der wegen seines stürmischen und in wenigen Monaten zum Tode bzw. Urämie führenden Verlaufes auffällt.

In unserem Untersuchungsgut betrug die Zahl perakuten Glomerulonephritiden mit deutlichem Überwiegen des männlichen Geschlechtes (4:0), mit der histologischen Unterteilung:

1 perakute diffuse proliferative, extrakapilläre GN (68)

3 perakute diffuse proliferative extrakapilläre GN mit Goodpasture-Syndrom (33,47,56)

Zum klinisch perakuten Verlauf gehören von pathologisch-anatomischer Seite oft schon in den ersten Krankheitstagen auftretende irreversible Strukturschäden wie Kapillarwand- oder Lappchennekrosen mit Thrombosen, und daraus offenbar sehr schnell entstehende Vernarbungen. Ferner werden bei der perakuten GN häufig außerdem halbmondförmige Deckzellproliferate und periglomeruläre Infiltrate von Rundzellen und eosinophilen Leukozyten beobachtet. Es ist kennzeichnend für diese Form der GN, daß die herausgestellten glomerulären und periglomerulären Veränderungen in jeder Niere in unter-

schiedlicher Häufigkeit vorkommen können. Typisch ist ferner die Diskrepanz zwischen glomerulären und tubulären Läsionen. Während die Glomerula ausnahmslos die angegebenen Schäden zeigen, die häufig mit einem völligen Strukturverlust einhergehen, sind die Tubuli vergleichsweise wenig gegenüber der Norm verändert.

Klinisch zeigten alle 4 Pat. zum Zeitpunkt der Biopsie einen excessiven Anstieg der harnpflichtigen Substanzen i.S.

(Kreatininwerte zwischen 2,5 bis 10 mg%) und Verminderung der endogenen Kreatinin-Clearance auf Werte von 40 bis 20 ml/min/1,73 qm), massive Hämaturie, Proteinurie, Hypertonus, Harnstoff-N und Harnsäure Erhöhung.

In 2 von den 4 Fällen: Ödeme und Augenhintergrundveränderungen (Fundus II bzw. IV), mit gleichzeitigem Auftreten röntgenologisch sichtbarer Hypertonie- und Insuffizienzzeichen. In der Elektrophorese zeigten alle 4 Pat. eine Minderung des Albuminanteils, Erhöhung der Alpha₁-, Alpha₂- und Beta-Globuline bei normalem Gamma-Globulin, BKS Beschleunigung. Im Blutbild: Erniedrigung von Hämoglobin und Erythrozyten, normale Leukozytenzahl.

Die Krankheit verlief in allen 4 Fällen tödlich.

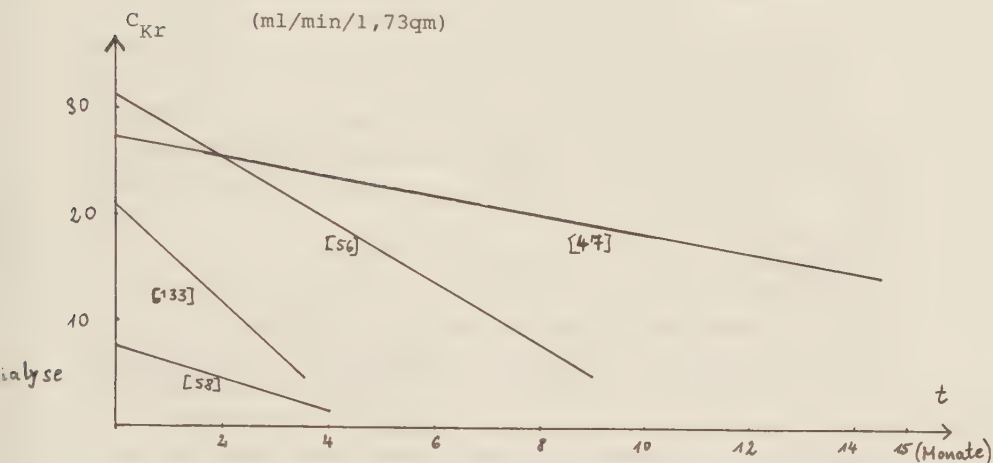
Verlaufsdauer: 8 Wochen (38), 7 Wochen (133), 9 Monate (56), 14 Monate (47) nach anfänglicher Besserung auf Cortison-Therapie.

Beispiel für den rasch progredienten Verlauf:

- 7.10.: Auftreten von Halsschmerzen, vorher nie ernsthaft krank
- 8.10.: Fieber, weiße Beläge im Pharynx
- 20.10.: Abgeschlagenheit, zunehmende Blässe, Appetitlosigkeit
- 30.10.: Proteinurie, Hämaturie, Erbrechen
- 15.12.: Tod bei perakuter proliferativer GN mit Goodpasture-Syndrom

Gegenüber den zum Krankheitsbeginn gestellten Untersuchungen nahmen die Hämaturie und die harnpflichtigen Substanzen gegen Ende der Erkrankung noch zu. Die restlichen Befunde blieben unverändert.

Abb.11 zum Verlauf der endogenen Kreatinin-Clearance
bei perakuter GN



Bei 2 Pat. kam es unter Cortison-Therapie zu einer kurz-dauernden Besserung des subjektiven Wohlbefindens und der pathologischen Urinbefunde, während dieser Zeit sistierte die Verschlechterung der Nierenfunktion und endete im urämischen Nierenversagen.

Während nach den bisherigen Kenntnissen die proliferative GN, wahrscheinlich auch Mischformen von proliferativer und exsudativer sowie nekrotisierende Herdnephritiden den beschriebenen perakuten Verlauf nehmen können, ist für den Fall, daß die verschiedenen GNiden im akuten Stadium nicht ausheilen, der weitere Verlauf gewöhnlich ein völlig anderer. Die GNiden treten in ein Stadium, das nicht wie das subakute von Volhard und Fahr (1918) durch eine Steigerung des Entzündungsprozesses, sondern durch ein Abklingen des entzündlichen Geschehens und ein Abklingen des klinischen Krankheitsbildes gekennzeichnet ist. Für dieses Stadium wurde die Bezeichnung postakut (Bohle) gewählt.

Postakute Verlaufsformen bzw. perimembranöse GN

Als postakut bezeichnen wir eine GN, wenn in einem Teil oder in allen Glomerula durch einen Entzündungsprozeß hervorgerufene, z.T. irreversible Strukturschäden vorhanden sind, die mit Störungen der Glomerulusfunktion jedoch nicht mit einer Niereninsuffizienz einhergehen.

Die postakute perimembranöse GN ist morphologisch am versilberten Semidünnschnitt vor allem gekennzeichnet durch zahnradartige Protuberanzen an der Außenseite der Basalmembran der Glomeruluskapillaren.

Seit den elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Ehrenreich ist bekannt, daß zwischen Eiweißpräzipitaten, die sich auf der epithelialen Seite der Basalmembran abgelagern, Basalmembranprotuberanzen entstehen, die mit der Zeit, d.h. bei fortgeschrittener Krankheit, die Eiweißpräzipitate umhüllen und sie dadurch der Basalmembran incorporieren.

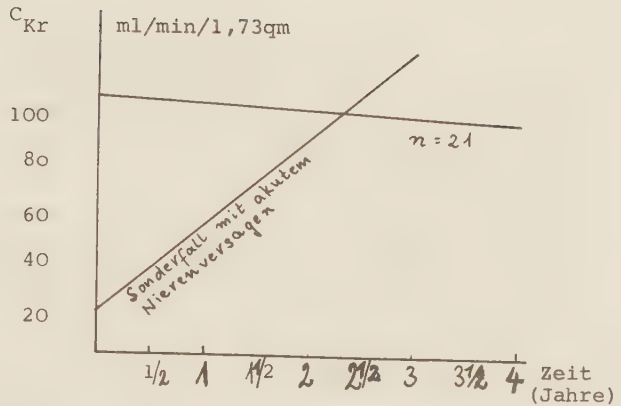
Die Struktur der Nierenkörperchen bleibt im Prinzip erhalten. Lediglich die Mesangiumzellen sind vermehrt.

Bei den 22 durch Biopsie diagnostizierten und nachuntersuchten Pat. mit postakuter perimembranöser GN waren 13 männlich, 9 weiblich, Geschlechtsverteilung 1,4 : 1. Bei der postakuten perimembranösen GN stand das nephrotische Syndrom im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes. Die endogene Kreatinin-Clearance sank im Durchschnitt im Verlauf von ca. 4 Jahren von 99,52 auf 95,68 ml/min/1,73qm ab, wobei 1 Fall gesondert aufgeführt ist, bei dem gleichzeitig ein akutes Nierenversagen vorlag.

Abb.12

Verhalten der
endogenen
Kreatinin-
Clearance im
Durchschnitt
bei den post-
akuten perimem-
branösen GN

$n = 22$

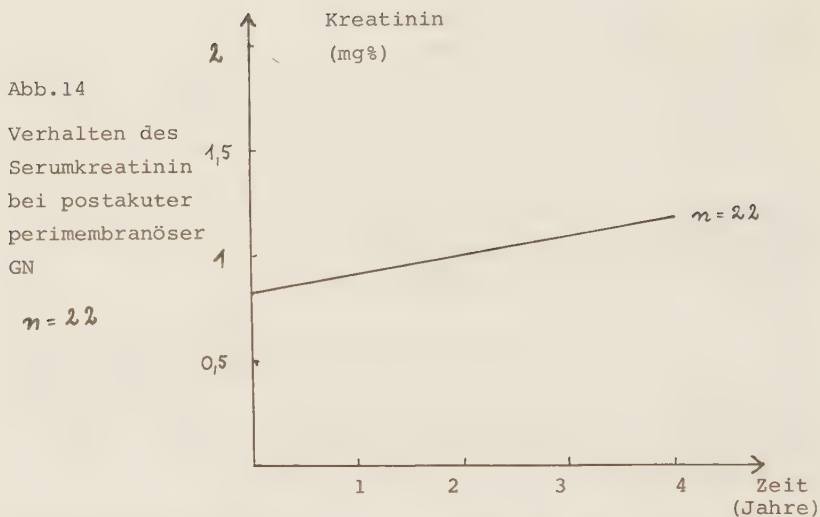


Die endogene Kreatinin-Clearance zeigt eine geringe, aber
progrediente Einschränkungstendenz.

Abb.13

Blutdruckverhalten	bei Diagnosestellung	bei Kontrollunters.
systol. < 140 mmHg	11	13
> 140 mmHg	11	8
> 200 mmHg	-	-
diastol. < 90 mmHg	11	12
> 90 mmHg	10	8
> 120 mmHg	1	1

Das Blutdruckverhalten hatte sich unter antihypertensiver
Therapie gebessert.



Geringe aber deutliche Erhöhung des Serumkreatininwertes über die Beobachtungsdauer.

Bei der Kontrolluntersuchung konnten am Ende der Beobachtungsdauer noch folgende pathologischen Befunde bei den Patienten der postakuten perimembranösen GN-Gruppe gefunden werden:

Restproteinurie: bei 16 Pat.

Ödeme: bei 4 Pat.

Gesamteiweiß nur noch bei 2 Pat. 6g%, alle übrigen 6g%

Albuminanteil: bei 6 Pat. vermindert

Globuline: Alpha₁- bei 8 Pat. erhöht

Alpha₂- bei 5 Pat. erhöht

Beta - bei 5 Pat. erhöht

Gamma - (bei 1 Pat. erhöht
(bei 2 Pat. erniedrigt)

BKS: bei 2 Pat. 20 1.Std.

bei 1 Pat. 60 1.Std.

Gesamtcholesterin: 250 mg% bei 6 Pat.

Urin: Erythrozyten bei 9 Pat.: vereinzelt; bei 3 Pat. viele

Leukozyten bei 13 Pat. vereinzelt

granulierte Zylinder: bei 8 Pat. vereinzelt

Postakute mesangioproliferative GN

Bei den postakuten proliferativen Glomerulusnephritisfällen beobachtet man gewöhnlich ein Abklingen des proliferativen entzündlichen Geschehens. Es kommt insbesondere zu einer Zunahme der Endothelzellen, die wahrscheinlich nach Ablösung von der Basalmembran mit dem Blutstrom weggespült werden. Die Kapillarlichtungen erscheinen meist wieder durchgängig und auch die Mesangiumzellvermehrung kann weitgehend rückläufige Tendenz aufweisen. Gewöhnlich schwelt jedoch der Entzündungsprozeß im interkapillaren Raum (Mesangium) unterschiedlich zahlreicher Nierenkörperchen noch längere Zeit weiter. Im Verlauf dieser fortschwellenden Entzündungsprozesse kann es zur Verödung von Kapillarschlingen, auch zu Verwachsungen zwischen Kapillaren und Bowmannschem Kapselraum kommen. Für die postakute proliferative GN ist die unterschiedliche Intensität, mit der der Entzündungsprozeß in verschiedenen Glomerula weiterschwelt, kennzeichnend. Das entzündliche Geschehen kann dabei während der postakuten Phase, die sich über Jahre zu erstrecken vermag, in einzelnen Glomerula abheilen, in anderen weiter fortschwellen. Das gesamte Entzündungsgeschehen kann jedoch in der postakuten Phase auch völlig zur Ruhe kommen.

Unter den 31 Pat. mit postakuter mesangio-proliferativer GN waren 19 männlichen, 12 weiblichen Geschlechtes im Verhältnis 1,583 : 1. Unter den klinischen Symptomen dominierte bei allen Pat. eine Hämaturie und Leukozyturie, die bei der Kontrolluntersuchung deutlich zurückgegangen war.

Weitere Befunde: bei einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 4,225 Jahren:

Abb.15

Blutdruck: mmHg		bei Diagnosstellung	bei Kontrollunters.
	< 140	16	20
syst.	> 140	15	9
mmHg	> 200	--	2
	< 90	16	19
diast.	> 90	13	9
mmHg	> 120	2	3

Abb.16

Ödeme	vorher	nachher
	9	5

Abb.17

Gesamteiweiß		vorher	nachher
>	6 9%	23	26
<	6	6	4
<	5	-	-
<	4	2	1
<	3,5	-	-

Abb.18

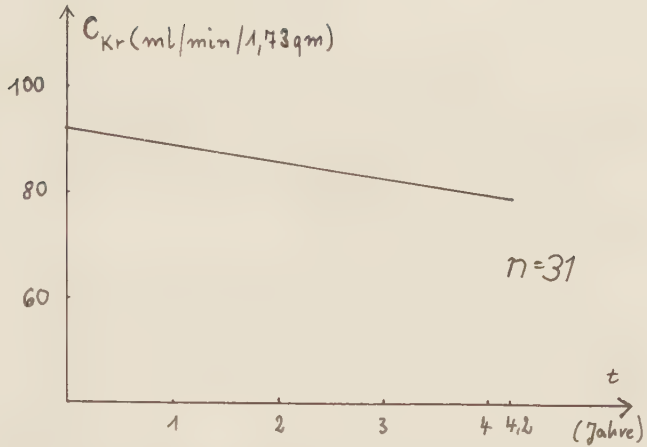
	vorher	nachher
Albumine	23 - 8 n	28 - 3 n
Alpha ₁ -Globuline	3 + 28 n	31 n
Alpha ₂ - "	10 + 3-18 n	8 + 23 n
Beta - "	7 + 24 n	6 + 25 n
Gamma - "	4 + 27 n	6- 1+ 24 n

+ = vermehrt

- = vermindert

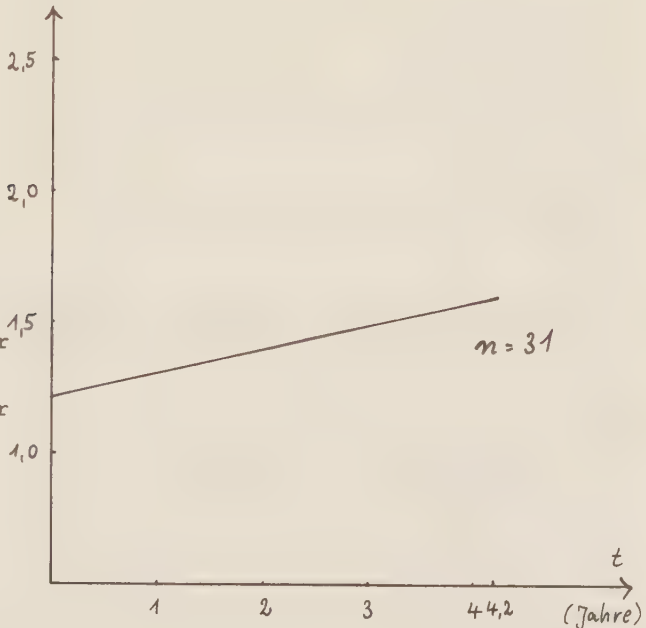
n = normal

Abb.19
endogene
Kreatinin-
Clearance
bei
mesangio-
prolifera-
tiver GN
(n = 31)



Die durchschnittliche endogene Kreatinin-Clearance nimmt über den durchschnittlichen Beobachtungszeitraum progressiv ab.

Abb.20
Serum-
kreatinin-
Verhalten
bei postakuter
mesangio-
proliferativer
GN
(n = 31)



Über den Beobachtungszeitraum stiegen die Serumkreatininwerte stetig an.

Chronische Glomerulonephritiden

Chronisch nennen wir eine GN, wenn in einem Teil oder in allen Nierenkörperchen z.T. irreversible, durch einen Entzündungsprozeß hervorgerufene Strukturschäden und außerdem eine mehr oder weniger starke Schrumpfung des Nierenparenchyms vorhanden sind.

Es handelte sich bei den chronisch proliferativ intrakapillären sklerosierenden GN im einzelnen Um: 53 Pat.

Abb.21

n	♀	♂	morphologischer Befund	klinischer Verlauf			tot
				+	∅	-	
53	18	35	chron. prolif. intrak. skleros.	26	10		16

+ = gebessert

∅ = unverändert

- = verschlechtert

Durchschnittlicher Beobachtungszeitraum war:

bei ♀ = 4,777 J., bei ♂ = 3,543, insges. (♀ + ♂)
= 3,962 Jahre

Geschlechtsverteilung: ♀ : ♂ = 1 : 1,888

Abb.22

Blutdruckverhalten bei Diagnosestellung letzte Kontrollunters.

syst. mmHg	< 140	12	17
	> 140	39	36
	> 200	2	--
diastol. mmHg	< 90	20	16
	> 90	31	37
	> 120	2	--

unter antihypertensiver Therapie bei letzter Kontrolluntersuchen

Abb.23

Verhalten der
endogenen
Kreatinin-
Clearance
bei chron.
proliferativer
GN

(n = 53)

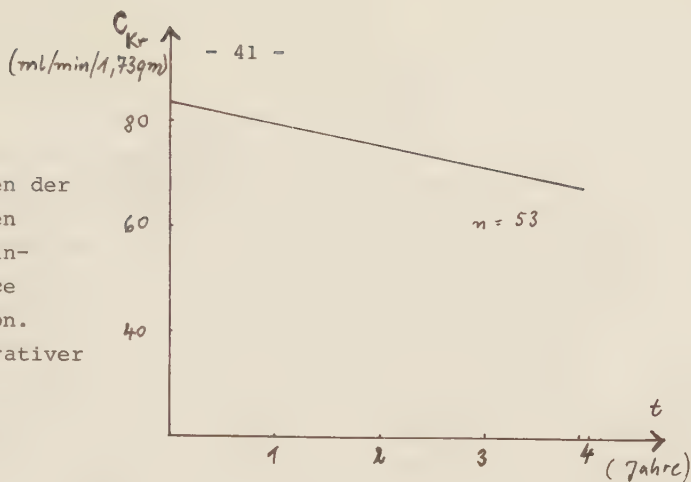


Abb.24

Verhalten des
Serumkreatinin
bei chron. prolif.
GN (n = 53)

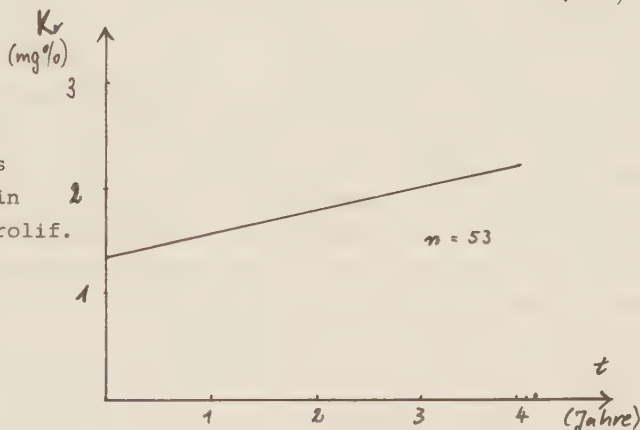


Abb.25

Ödeme:	vorher	nachher
Pat.	23	21

Abb.26

Gesamteiweiß (g%)	bei Diagnosestellg.	bei letzter Kontroll- untersuchung
> 6	33	33
< 6	19	19
< 5	--	--
< 4	--	--
< 3,5	1	1

Gesamteiweißverhalten bei chron.prolif. GN

Patholog.Röntgenbefund: Hypertoniez. und Insuffizienzzeichen
bei Diagnosestellung: 16 Pat.
bei letzter Untersuchung: 23 Pat.

Abb.27

im EKG: Linksherzhypertrophie und Linksschädigung:	
bei Diagnosestellung:	17
bei letzter Untersuchung:	29

im EKG: nur Linksherzhypertrophie:	
vorher:	5
nachher:	2

Chronische perimembranöse GN

Die von uns untersuchten 15 Pat. mit histologisch-klinischer Diagnose: chronische perimembranöse GN zeigten folgenden Krankheitsverlauf:

untersucht wurden im einzelnen:

♀ = 3, ♂ = 12, durchschnittliche Beobachtungszeit: 5,4 Jahre

Klinische Kardinalsymptome: Proteinurie, Erythrozyturie,

Hypoproteinämie im einzelnen:

Abb.28

Ödeme:	vorher	nachher
	13	11

Abb.29

Gesamteiweiß:	vorher	nachher
> 6	8	8
≤ 6	6	6
< 5	1	1

Abb.30

Blutdruckverhalten		bei Diagnosestellung	bei letzter Unters.
syst.	< 140	7	7
mmHg	> 140	8	6
	> 200	-	2
diastol.	< 90	6	6
	> 90	9	8
mmHg	> 120	-	1

Abb. 31

Verhalten der
endogenen
Kreatinin-
Clearance bei
chron.perimembran.
GN (n = 15)

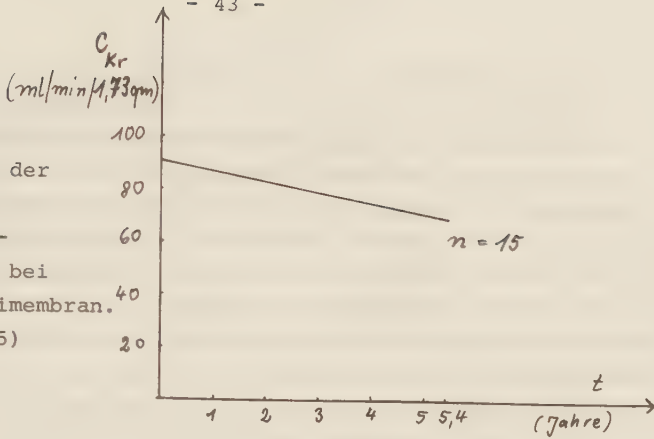
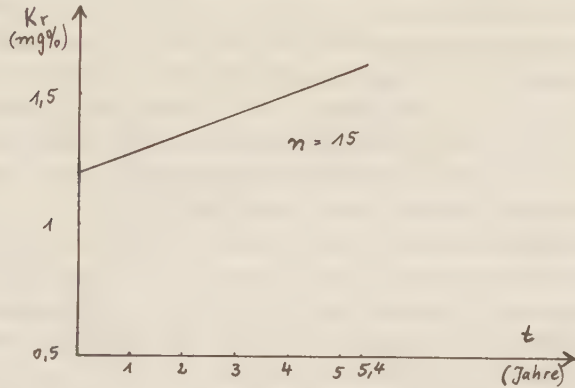


Abb. 32

Verhalten des
Serumkreatinin
bei chron.
perimembran.
GN (n = 15)



Bei der chronischen perimembranösen GN fällt von klinischer Seite gegenüber der postakuten perimembranösen GN das häufigere Vorkommen einer Hypertonie auf. Die schon im postakuten Stadium auffallende Hämaturie persistiert, die Fälle mit erniedrigter endogener Kreatinin-Clearance und erhöhtem Serumkreatinin nehmen gegenüber dem postakuten Stadium zu. Im histologischen Bild der chronischen perimembranösen sklerosierenden GN sieht man die Basalmembranprotuberanzen, die die auf der Außenfläche der Basalmembran abgelagerten Eiweißpräzipitate umhüllen. Der Entzündungsprozeß ist dabei, meist bei Befall aller Glomerula, gleichweit fortgeschritten.

IV. D i s k u s s i o n

Die zahlreichen Versuche, die heterogene Krankheitsgruppe der Glomerulonephritiden nach ätiologischen, klinischen, histologischen, immunhistologischen und immunologischen Merkmalen zu klassifizieren, weisen auf die Schwierigkeit hin, eine nosologische Ordnung dieser häufigsten glomerulären Nierenerkrankungen vorzunehmen, die sowohl pathogenetische Gesichtspunkte berücksichtigt als auch klinisch-therapeutische sowie prognostischen Ansprüchen genügt.

Mit der routinemäßigen Anwendung der perkutanen Nierenbiopsie sind dabei morphologische Kriterien in den Vordergrund gerückt, wie die auf S.18,19,20 beispielhaft angeführten Einteilungsversuche von Bohle (2), Habib (6) und Thoenes (16) zeigen. Dieses Vorgehen leitet seine Berechtigung ab von der Kongruenz einzelner klinischer Symptome mit bestimmten morphologischen Veränderungen der Glomeruli, die sich nach pathohistologischen Gesichtspunkten in verschiedene Untergruppen abgrenzen lassen.

Für einzelne der so entstandenen Krankheitsgruppen ist eine weitgehende Übereinstimmung zwischen der histologisch erfaßbaren glomerulären Läsionen und den resultierenden klinischen Erscheinungen sowie dem Krankheitsverlauf, d.h. der Krankheitsprognose bewiesen. So wird z.B. bei den histologisch also rasch-progredient (perakut) gekennzeichneten Glomerulonephritiden mit diffusen extrakapillären Proliferationen ein einheitlich ungünstiger Verlauf, mit rasch zunehmender Nierenfunktionsstörung bis zur irreversiblen Niereninsuffizienz beobachtet, wie andererseits für die Mehrzahl der Minimalglomerulonephritiden ein überwiegend günstiger Langzeitverlauf ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion erwartet werden kann.

Für einige der morphologisch definierten glomerulären Krankheitsbilder ist eine überzeugende und für klinische Bedürfnisse brauchbare Übereinstimmung zwischen dem Typ der Glomerulaläsion und der klinischen Symptomatologie und Prognose nicht nachweisbar oder zumindest fraglich.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb versucht, die Beziehung zwischen pathol.-histol. Befund bzw. morpholog. Klassifizierung und dem Spontanverlauf der jeweiligen Krankheitsfälle zu überprüfen. Deshalb wurden bei klinischer Diagnosestellung einer Glomerulonephritis zu Anfang der Erkrankung durch perkutane Nierenbiopsie die Diagnosen auch histologisch bei 135 Patienten verifiziert, um von Ausmaß, Schweregrad und Typ der glomerulären Läsion im Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf auf erkennbare Übereinstimmungen und mögliche Prognosen für den Krankheitsverlauf schließen zu können.

Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

Insgesamt wurden 135 Patienten über einen Zeitraum von 15 Monaten bis maximal 11 Jahre beobachtet. Davon entfielen auf die verschiedenen Gruppen der Glomerulonephritiden:

akute membranöse GN mit nephrotischen Syndrom:	2 Pat.
akute diffuse proliferative intrakapilläre Patienten:	5 Pat.
akute proliferative interkapilläre:	2 Pat.
perakute:	4 Pat.
perimembranöse:	22 Pat.
mesangio proliferative:	32 Pat.
chronisch proliferative:	53 Pat.
perimembranöse:	15 Pat.

Als einfache klinische Kriterien des Krankheitsverlaufes wurden die endogene Kreatinin-Clearance und die Blutdruck-erhöhung angesehen (siehe Abbildungen). Durch Mittelwerte der jeweiligen Gruppen zu Beginn und Ende des Beobachtungszeitraumes zeichnen sich Unterschiede in der Verlaufstendenz ab.

Bei der akuten membranösen Glomerulonephritis mit nephrotischen Syndrom kam es in den beiden Fällen noch während des Beobachtungszeitraumes von 6 Jahren zu einer völligen Normalisierung der anfänglich eingeschränkten endogenen Kreatinin-Clearance und der Serumkreatininkonzentration; die Blutdruckwerte lagen immer im Bereich der Norm. Unter einer Corticoid-Therapie kam es zu einer Erhöhung des Gesamteiweißes und Normalisierung der Elektrophorese,

ebenso zu einer Verminderung der Proteinurie. Am Ende des Beobachtungszeitraumes konnte nur noch bei der beiden Pat. eine geringgradige Proteinurie festgestellt werden. Bei der Kontrollbiopsie waren lichtmikroskopisch keine nachweisbaren pathologischen Veränderungen zu finden. Somit stimmen hier die morphologischen Veränderungen mit den klinischen Befunden in Bezug auf ihre Prognose überein.

Bei den 5 Patienten mit akuter (postinfektiöser) proliferativer intrakapillärer Glomerulonephritis, die alle 5 eine klassische Streptokokkenanamnese aufwiesen, kam es innerhalb kurzer Zeit zu einer völligen Normalisierung der endogenen Kreatinin-Clearance mit Normotonie und Normalisierung aller sonstigen Befunde (Harnbefund, Blutwerte). Bei dieser Form von Glomerulonephritis ist die histologische Differentialdiagnose zur Unterscheidung zwischen einer abklingenden akuten proliferativen und einer bereits postakuten proliferativen Glomerulonephritis vor allem in prognostischer Hinsicht von Bedeutung quoad sanationem.

Unsere 5 Patienten waren bei der letzten Kontrolluntersuchung völlig beschwerdefrei und zeigten klinisch keinerlei pathologisch veränderte Werte. (siehe Abb.)

Bei den 2 Patienten mit histologischer Diagnose "geringgradig bis mittelschwere akute interkapilläre Glomerulonephritis" war es bei einer Kontrollbiopsie bei beiden zum Übergang in eine mesangio-proliferative Glomerulonephritis gekommen. Klinisch bestand eine geringgradige Einschränkung der endogenen Kreatinin-Clearance.

Die 4 Patienten mit rasch progredierter (perakuter) Glomerulonephritis sind alle innerhalb weniger Monate bei excessivem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Serum mit urämischen Intoxikationszeichen, sowie Hämaturie und Hypertonus als klinische Hauptkriterien verstorben. Bei 3 von diesen Patienten wurde histologisch gleichzeitig das Vorliegen eines Goodpasture-Syndromes diagnostiziert.

Bei den 22 perimembranösen Glomerulonephritiden, bei denen das nephrotische Syndrom ganz im Vordergrund stand, war bei 54,5 % der Patienten die endogene Kreatinin-Clearance erniedrigt, bei 50 % bestand eine Blutdruckerhöhung. Nach einer

durchschnittlichen Verlaufskontrolle von 3,7 Jahren war die endogene Kreatinin-Clearance langsam, aber stetig abgefallen. Eine Blutdruckerhöhung bestand bei 45,5 %. Die Proteinurie war als klinisches Kriterium in allen Fällen weiterhin zu finden. Aus dem histologischen Bild der (postakuten) perimembranösen Glomerulonephritiden kann man somit auf eine ungünstige Prognose, wenn auch mit jahrelangem stationären Verlauf rechnen, der aber jederzeit in das chronische sklerosierende Stadium übergehen kann. In unserem Krankengut kam es in 14 % der Fälle zu einer totalen Remission.

Bei den 32 mesangio-proliferativen Glomerulonephritiden, bei der bei Diagnosestellung die endogene Kreatinin-Clearance gering unterhalb der Norm lag, nahm sie auch während der Beobachtungszeit von durchschnittl. 4,2 Jahren weiter ab, wobei man das Ausmaß der histologischen Veränderungen im Durchschnitt als Gradmesser für die zu erwartende Prognose nehmen konnte. Ganz abgesehen davon war eine Differenzierung wichtig für die Frage, ob eine abklingende akute Erkrankung oder bereits eine postakute mit Übergang ins chronische Stadium vorherrschte. Während das klassische klinische Bild der akuten Glomerulonephritis selten aber unverkennbar ist, gelingt es häufig, nur nierenbiotisch oligosymptomatische Glomerulonephritiden zu diagnostizieren. Symptomarme Krankheitsbilder finden sich z.B. häufig bei jugendlichen, labilen Hypertonieformen. Vielfach findet sich dagegen nur eine persistierende Mikrohämaturie oder Proteinurie, die in der Regel wenig ausgeprägt ist (unter $2 \text{ g/24}^{\text{h}}$) o.ä.), gering sind verständlicherweise die subjektiven Beschwerden. Vereinzelt werden uncharakteristische Symptome wie Rückenschmerzen, Schwindel, Kopfschmerzen und Sehstörungen angegeben. Laboratoriumsuntersuchungen ergeben vielfach einen erhöhten Antistreptolysin-Titer.

Bei den 53 Patienten mit chronisch proliferativer Glomerulonephritis standen bereits zum Zeitpunkt der Biopsie die progrediente Einschränkung der endogenen Kreatinin-Clearance und Hypertonie (in 72 %) mit Übergang in das chronisch sklerosierende Stadium im Vordergrund.

Während des durchschn. 4 Jahre langen Beobachtungszeitraums war eine deutliche Progredienz der pathologischen Veränderungen zu erkennen, so daß - zumindest in der Mehrzahl der Fälle dieser Gruppe - mit einer späteren Niereninsuffizienz gerechnet werden muß.

Bei den 15 Patienten mit perimembranöser Glomerulonephritis kam es während des ganzen Beobachtungszeitraumes von 5,4 Jahren, ausgehend von bereits erniedrigten Werten für die Kreatinin-Clearance zu einem weiteren Absinken dieses Wertes und konsekutivem Ansteigen der harnpflichtigen Substanzen im Serum, sowie Blutdruckerhöhung.

Die Übereinstimmung der histologischen Bewertung des Schweregrades der Erkrankung mit den klinischen Befunden war in 87 % der Fälle gut und zutreffend. Bemerkenswert ist, daß sich die Prognose mit Auftreten eines Hypertonus in jedem Fall verschlechtert hat. Bei allen Formen fanden sich jedoch auch einige Diskrepanzen zwischen Klinik und Morphologie. In 2 Fällen war der histologische Befund ungünstiger als der klinische Verlauf es erwarten ließ. Bei 14 Patienten war andererseits der histologische Befund günstiger als der weitere klinische Verlauf. Eine sichere Prognose für die entsprechenden Glomerulonephritiden kann man deshalb klinisch, histologisch und nach dem zeitlichen Verlauf nur retrospektiv stellen. Symptome und Gewebsbild alleine geben immer nur Momentaufnahmen der Erkrankung wieder. Die klinische Symptomatik ist in dieser Hinsicht weniger zuverlässig. Eine pathogenetische Differenzierung mittels der Immunhistologie ist zur Zeit noch problematisch, wird aber besonders in Hinsicht auf eine rationale Therapie in Zukunft an Bedeutung gewinnen.

V. Z u s a m m e n f a s s u n g

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um den Versuch, anhand eines 1971 erfaßten nephrologischen Krankengutes von 427 an Glomerulonephritis erkrankten Patienten der 1. Medizinischen Universitätsklinik München über einen längeren Beobachtungszeitraum herauszufinden, inwieweit die histologische Diagnose Rückschlüsse auf den weiteren Verlauf der Erkrankung zuläßt und welcher Bedeutung ihr für die prognostische Beurteilung im Vergleich zu klinischen Symptomen kommen kann. Dabei wurden die Patienten nach einer von A. Bohle (1969) angegebenen pathohistologischen Einteilung der Glomerulonephritis in akute, perakute, post-akute und chronische Glomerulonephritiden aufgeteilt. Anhand von Langzeituntersuchungen wurde bei 135 nachuntersuchten Patienten mit histologisch durch perkutane Nierenbiopsie gesicherter Diagnose einer Glomerulonephritis die Frage geprüft, ob diesen morphologischen Formen der Glomerulonephritiden ein einheitlicher klinischer Verlauf bzw. charakteristische Verlaufsbesonderheiten zugeordnet werden können. Weiterhin wurde versucht, Anhaltspunkte für eine prognostische Beurteilung auf Lebensdauer und Heilaussichten zu finden.

VI. L i t e r a t u r a n g a b e n

- (1) Allen, A.C.: The kidney, New York: Grune & Stratton (2nd ed), 151-218 (1962)
- (2) Bohle, A., Buchhorn, E., Edel, H.H., et al: Zur pathologischen Anatomie und Klinik der Glomerulonephritis (Klin.Wschr. Heft 14, 742-752 (1969)
I. Die akute und perakute Glomerulonephritiden
II. Die postakuten und chronischen Glomerulonephritiden
- (3) Buchborn, E., et al: Was ist gesichert in der Therapie der Nierenerkrankung? Internist 10, 447-455 (1969)
- (4) Carpenter, C.B.: Immunologie aspects of renal disease. Ann.Rev.Med. 21, 1-16 (1970)
- (5) Dixon, F.J.: The pathogenesis of glomerulonephritis. Am.J.Med. 44, 493-499 (1968)
- (6) Habib, R.: Classification of Glomerulonephritis, 89-100 (1973)
- (7) Howie, J.B.; Helyer, B.J.: The immunology and pathology of NZB mice. Advance. Immunol. 9, 215 (1968)
- (8) Kluthe, R., et al: In "Medikamentöse Immunsuppression". Hrsg. D. Ricken u.K.Schumacher, 118 (1971)
- (9) Mc.Cluskey, R.T.: The value of immunofluorescence in the study of human renal disease. J.Exp.Med. 134, 242 (1971)
- (10) Merrill, J.P.: Glomerulonephritis, Medical, Progress, The England Journal of Medicine. 257-262, 313-319, 374-381 (1974)
- (11) Renner, E., Edel, H.H., Buchborn, E., Eigler, J.: Klinische und prognostische Bedeutung der histologischen Klassifizierung von Glomerulonephritiden. Klin.Wschr. 47, 752-759 (1969)
- (12) Reubi, F.: Nierenkrankheiten (Thieme, Stuttgart 1970)
- (13) Reubi, F.: Klinik und Therapie der Glomerulonephritiden. In: Handb.Inn.Med.VIII/2. (Springer, Berlin, 1968)
- (14) Sarre, H.: Nierenkrankheiten. 3.Aufl. (Thieme 1967)
- (15) Schütterle, G.: Die Beeinflussung der experimentellen Glomerulonephritis durch Heparin und Prednisolon. Klin.Wschr. 48, 179-183 (1970)

- (16) Thoenes, W.: Pathomorphologische Prinzipien und Formen der Glomerulonephritis, Mschr. Kinderheilk. 122, 728-740 (1974)
- (17) Volhard, F., Fahr, Th.: Die Bright'sche Nierenkrankheit. Klinik, Pathologie und Atlas. Berlin (Springer) 1914
- (18) Fahr, Th.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VI, Teil 2, 885, Berlin (Springer) 1925
- (19) Zabriskie, J.R.: The role of streptococci in Human Glomerulonephritis. J. Exp. Med. 134, 180 (1971)

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. H. H. E d e l für die gütige Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates und seine liebenswürdige Mithilfe meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Am 2. Februar 1948 wurde ich als zweites Kind des prak. Arztes Dr. Christian Kramer und seiner Ehefrau Käthemarie, geb. Munsch, in München geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Seminarübungsschule der Armen Schulschwestern im Angerkloster in München trat ich in das Deutsche Gymnasium ein und erwarb am 22. Juli 1968 das Reifezeugnis am Pestalozzi-Gymnasium in München.

Im Wintersemester 1968 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig Maximilians-Universität in München, wo ich auch die naturwissenschaftliche und ärztliche Vorprüfung ablegte. Am 19. Dezember 1974 beendete ich mein Medizinstudium mit dem Staatsexamen an der Münchner Universität.

Von 20. Dezember 1974 war ich vier Monate als Medizinalassistentin auf einer chirurgischen, anschließend vier Monate auf einer gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung beschäftigt.

Von 1. September 1975 war ich vier Monate als Medizinalassistentin an der I. Medizinischen Universitätsklinik in München tätig.

Im Dezember 1975 erhielt ich meine Approbation als Ärztin.

